Sprecher
Prof. Dr. Peter Dreger
Universitätsklinikum Heidelberg
Medizinische Klinik V
INF 410, 69120 Heidelberg
Tel. +49 (0) 6221-56 8030
Fax +49 (0) 6221-56 6511
info@dag-hszt.de

Stellvertretender Sprecher
Prof. Dr. W. Bethge, Tübingen

Sekretär
Prof. Dr. P.-G. Schlegel, Würzburg

Schatzmeister
Prof. Dr. G. Kobbe, Düsseldorf

Vorstandsmitglieder
Prof. Dr. F. Ayuk, Hamburg
Prof. Dr. J. Schetelig, Dresden
Prof. Dr. M. Stelljes, Münster
Prof. Dr. E.M. Wagner-Drouet, Mainz
Prof. Dr. R. Zeiser, Freiburg

Vorstandssekretariat
A. Blömeke
CSI Hamburg GmbH
Goernestr. 30, 20249 Hamburg
Tel. +49 (0) 40-30770300
Fax +49 (0) 40-30770301
info@dag-hszt.de

Heidelberg, 22.03.2021

Mitglieder
DAG-HSZT/ GLA AG HCT

CART-Indikationsdiskussion mit dem KCO am 8.3.2021

Liebe Kolleg*innen,

wie im Newsletter 2021-02 angekündigt, ist es am 08.03.2021 zur ersten Gesprächsrunde mit dem KCO unter maßgeblicher Beteiligung von Herrn Heyll gekommen. Dabei waren als Repräsentanten der DAG-HSZT Francis Ayuk, Peter Dreger, Matthias Stelljes und Eva Wagner-Drouet; Bernhard Wörmann für die DGHO; und Simone Thomas und Gerald Wulf für die GLA.

Einleitend präsentierte Herr Heyll einige rechtliche Grundlagen und grundsätzliche Positionen des Medizinischen Dienstes zur Indikationsstellung der zugelassenen CARTs beim großzelligen B-Zell-Lymphom und Mantelzelllymphom (Folien anbei). Hervorzuheben wären die Auswahl der akzeptierten Diagnosen für Kymriah und Yescarta (alle nicht umrahmten auf Folie 5); Ausnahmen für die am Tumorboard zu beteiligenden Fachdisziplinen (Folie 9, kein Pathologe obligat bei Vorliegen eindeutiger kongruenter Diagnosen von lokalem und Referenzpathologen); der Hinweis, dass die alloHCT gegenüber der CART-Therapie keine regelhaften Wirtschaftlichkeitsvorteile aufweist und mit der grundsätzlichen Problematik der größeren Therapie-assoziierten Mortalität und Morbidität behaftet ist (z.B. Folie 12). Herr Heyll wies auf die Vorgabe des BSG hin, dass im Falle eines geplanten Heilversuchs, z. B. in Form eines „off label use“, die Möglichkeit der Teilnahme an einer klinischen Studie prioritär zu prüfen und der Patient über die Vorteile der Studienteilnahme aufgrund der bestehenden Sicherungsmechanismen aufzuklären ist. Diese Vorgabe bezieht sich nicht auf den zulassungskonformen Einsatz eines CAR-T-Präparates. Bei Darstellung der therapeutischen Optionen im Rahmen der Aufklärung ist es nach Bewertung des KC Onkologie allerdings grundsätzlich

angezeigt, auf die Möglichkeit zur Teilnahme an geeigneten klinischen Studien hinzuweisen. (Folie 15)[1].

Im Hinblick auf die Therapiealternative autoHCT bei nicht vortransplantierten Patienten mit DLBCL wurde der Möglichkeit der Transplantation bei Erreichen einer CR/PR nach alternativer Salvagetherapie von Herrn Heyll großes Gewicht beigemessen (Folie 10). Dem Argument der begrenzten Sinnhaftigkeit der autoHCT würde man sich allerdings nicht verschließen, wenn bei nachweislicher Chemorefraktärität ein Ansprechen durch nicht-chemotherapie-basierte Strategien wie z.B. Radiotherapie erreicht wurde… Ähnlich sieht der KCO die Situation beim MCL, d.h. Patienten ohne autoHCT in erster Linie mit Response auf die (zweite) Salvagetherapie im Alter bis zu 65 Jahren wären aus Wirtschaftlichkeitsgründen eher der autoHCT zuzuführen. Wir gaben hierzu zu bedenken, dass zur autoHCT nach BTKi-Versagen beim MCL eigentlich keine Evidenz existiert und nach allen publizierten Daten die Prognose des BTKi-resistenten MCL miserabel ist mit medianem OS von 10 Monaten oder weniger. Dementsprechend wurde ein Verweis auf die zugelassenen Medikamente Lenalidomid und Temsirolimus als Therapiealternative zu Tecartus im Zulassungsbereich vom KCO nicht als angemessen gewertet (Folie 24).

Anschließend wurden 3 Beispielfälle diskutiert:

Der erste drehte sich um die Vergütungsfähigkeit eines Patienten mit DLBCL und gut kontrollierter HIV-Infektion. Hier sieht das KCO wegen der bisher insuffizienten Evidenz keine Vergütungsfähigkeit. Das KCO wies auf die Notwendigkeit hin, die Eignung von Patienten mit HIV-Infektionen und

[1] Dazu hat das BSG im Urteil vom 08.10.2019 (B 1 KR 4/19 R)festgestellt:
Zu Unrecht geht das LSG jedoch davon aus, dass die Einbeziehung eines Versicherten in eine kontrollierte klinische Studie nur dann erforderlich ist, wenn der G-BA eine Behandlung in einem solchen Rahmen als geboten erachtet. Es verletzt damit das Wirtschaftlichkeitsgebot auch unter Berücksichtigung der Absenkung des Qualitätsgebots nach den Grundsätzen der grundrechtsorientierten Auslegung des Leistungsrechts. Nach dem Qualitätsgebot kann es der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse erfordern, dass Versicherte im Interesse ihres Schutzes nicht generell außerhalb, sondern regelmäßig lediglich im Rahmen von kontrollierten klinischen Studien behandelt werden. In diesem Falle hat das Krankenhaus anstelle des individuellen Heilversuchs außerhalb einer Studie diesen Weg zu wählen, wenn eine Einbeziehung des Versicherten in die klinische Studie tatsächlich möglich und der Versicherte dazu bereit ist. Diese Anforderungen gelten grundsätzlich auch im Bereich der grundrechtsorientierten Auslegung. Bestehen zwei Behandlungsmöglichkeiten, die nicht dem Qualitätsgebot entsprechen, ist jedoch nach dem Stand der medizinisch-wissenschaftlichen Erkenntnis die eine Behandlung im Rahmen einer klinischen Studie geeigneter als die andere, verstößt es gegen das Wirtschaftlichkeitsgebot, wenn sich das Krankenhaus zur weniger geeigneten Behandlung außerhalb einer klinischen Studie entschließt. (…) Soweit das LSG eine Feststellung zur Aufklärung über die Möglichkeit der Teilnahme an der kontrollierten klinischen Studie CLL3X der DCLLSG als entbehrlich ansieht, beachtet es die aufgezeigten rechtlichen Anforderungen an eine ordnungsgemäße Aufklärung nicht.

malignen Lymphomen für Behandlungen mit CAR-T in klinischen Studien prospektiv zu prüfen.

Beim zweiten und dritten Fall handelte es sich um betagte (um die 80 Jahre) Patienten mit symptomatischer vaskulärer Komorbidität, die jeweils nach frustranem Salvage mit Pola-BR der CART-Therapie zugeführt werden sollten. Hier wollten die Diskutanten des KCO die Option der autoHCT berücksichtigt wissen und zweifelten überdies die Wertigkeit von Pola-BR-Refraktärität als Beweis für Chemotherapieresistenz an – beides Einschätzungen, die von uns Anwendern nicht uneingeschränkt geteilt wurden.

Insgesamt wurde der Austausch von allen Seiten als bereichernd befunden und eine Fortsetzung für den 19.04.2021 verabredet. Fälle dazu können jetzt schon beim DAG-HSZT-Sekretariat eingereicht werden!

Vielen Dank und herzliche Grüße

Peter Dreger

Begutachtung

von Behandlungen mit CAR-T-Zellen

CAR-T-Symposium mit DAG-HSZT

Prof. Dr. med. Axel Heyll
Leiter des Kompetenz Centrums Onkologie
des GKV-Spitzenverbandes und der MDK-Gemeinschaft

8. März 2021

MDK KOMPETENZ-CENTRUM ONKOLOGIE

Offenlegung Interessenskonflikte

1. Anstellungsverhältnis oder Führungsposition **Leiter des KC Onkologie der MDK-Gemeinschaft, angestellt beim MDK NR**

2. Beratungs- bzw. Gutachtertätigkeit **Für GKV Gutachten und Beratung als MDK-Arzt entsprechend SGB V**

3. Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien oder Fonds **Nein**

4. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz **Nein**

5. Honorare **Nein**

6. Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen **Nein**

7. Andere finanzielle Beziehungen **Nein**

8. Immaterielle Interessenkonflikte **Nein**

MDK-Prüfung: Vorab oder nachgelagert?

- **Bei vertraglichen stationären Leistungen nachgelagerte Prüfung vorgesehen**
  - § 39 Abs.1 Satz 2 SGB V: *„Versicherte haben Anspruch auf vollstationäre (…) Behandlung, wenn die Aufnahme (…) nach Prüfung durch das Krankenhaus erforderlich ist,…“*
  - Nach § 275 Abs.1 SGB V nachgelagerte Prüfung von *„Voraussetzungen, Art und Umfang der erbrachten Leistungen“* sowie *„der ordnungsgemäßen Abrechnung“* durch den MDK.
- **MDK ist nicht berechtigt, in die Behandlung einzugreifen**
  - *„Die Gutachterinnen und Gutachter des Medizinischen Dienstes (…) sind nicht berechtigt , in die Behandlung (…) der Versicherten einzugreifen“* (§275 Abs. 5 SGB V).
- **Ausnahme: Vorabbegutachtung wenn Voraussetzungen nach § 2 Abs. 1a SGB V erfüllt**
  - *„Die Krankenkasse erteilt für Leistungen nach Satz 1 vor Beginn der Behandlung eine Kostenüber-nahmeerklärung, wenn Versicherte oder behandelnde Leistungserbringer dies beantragen*“.
- **Seit Januar 2019 NUB-Status 1 für CAR-T und damit Vereinbarung NUB-Entgelt möglich**
  - Wenn noch kein NUB-Entgelt vereinbart juristische Grauzone
    - Bei zulassungskonformer Anwendung Anforderungen nach § 2 Abs. 1a SGB V sicher nicht erfüllt
    - Aber: Abrechnung als vertragliche Leistung nicht möglich, deshalb individuelle Kostenzusage durch GKV notwendig und damit nachvollziehbarer Wunsch nach **Vorabprüfung**.
  - Wenn NUB-Entgelt vereinbart
    - Eindeutig vertragliche Leistung, deshalb **nachgelagerte Prüfung**.

Was immer zu prüfen ist (egal ob vorab oder nachgelagert)

- **RMP-Qualifikation der Klinik durch den Hersteller?**
  - Bei ALL Differenzierung zwischen Pädiatern und Internisten
- **Zulassungskonforme Anwendung geplant?**
- **Anforderungen des G-BA an Infrastruktur?**
  - Bis jetzt: 120 allogene Erst-SCT in den letzten 3 Jahren nach EBMT-Auswertung?
  - Zukünftig: Nachweis durch Strukturprüfung des MDK
- Wenn alle 3 Voraussetzungen erfüllt:
  - Empfehlung an GKV: Nur Versicherungsstatus bestätigen und Verweis auf nachgelagerte Prüfung
  - Wenn zulassungsüberschreitende Anwendung geplant, möglichst Verweis auf Teilnahme an klinischer Studie

WHO-Klassifikation 2016, großzellige B-Zell-Lymphome, was ist „off label“?

Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), NOS
- Germinal center B-cell type*
- Activated B-cell type*

T-cell/histiocyte-rich large B-cell lymphoma
Primary DLBCL of the central nervous system (CNS)
Primary cutaneous DLBCL, leg type
EBV$^+$ DLBCL, NOS*
*EBV$^+$ mucocutaneous ulcer**
DLBCL associated with chronic inflammation
Lymphomatoid granulomatosis
Primary mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma
Intravascular large B-cell lymphoma
ALK$^+$ large B-cell lymphoma
Plasmablastic lymphoma
Primary effusion lymphoma
*HHV8$^+$ DLBCL, NOS**
Burkitt lymphoma
*Burkitt-like lymphoma with 11q aberration**
High-grade B-cell lymphoma, with *MYC* and *BCL2* and/or *BCL6* rearrangements*
High-grade B-cell lymphoma, NOS*
B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between DLBCL and classical Hodgkin lymphoma

Richter-Syndrom bei CLL

Post-Transplantation Lymphoproliferative Disorder (PTLD)

Swerdlow S et al., Blood. 2016;127(20): 2375-2390

BSG-Urteil B1 KR 21/19 R vom 26.05.2020, RZ 31

Dem steht nicht entgegen, dass der Antrag im Sinne von § 13 Abs 3a SGB V nicht nur Leistungen erfasst, die zwingend einen Antrag bei der KK voraussetzen. Die Regelung ermöglicht auch einen Antrag bei der KK gerade dann, wenn der Leistungserbringer, z.B. das Krankenhaus nach § 108 SGB V oder der Vertragsarzt ohne Entscheidung der KK, keine Sachleistung erbringen will, weil er befürchtet, dass die KK den Vergütungsanspruch bestreiten oder eine Honorarkürzung veranlassen könnte.

§ 13 Kostenerstattung

(3a) Die Krankenkasse hat über einen Antrag auf Leistungen* zügig, spätestens bis zum Ablauf von drei Wochen nach Antragseingang oder in Fällen, in denen eine gutachtliche Stellungnahme, insbesondere des Medizinischen Dienstes, eingeholt wird, innerhalb von fünf Wochen nach Antragseingang zu entscheiden.

*keine Einschränkung auf außervertragliche Leistungen

- **Wie gehen wir damit um?**

Möglichkeiten der gutachterlichen Empfehlungen bei Aufträgen zur Vorabprüfung und geplantem „in label use“

1. Bestätigt wird, dass
   - die Klinik für die Behandlung mit den CAR-T-Präparat XY über eine RMP-Qualifikation verfügt.
   - die geplante Anwendung des CAR-T-Medikaments dem zugelassenen Anwendungsgebiet entspricht.
   - …….
2. Anhand der vorgelegten Unterlagen ist nicht abschließend zu bewerten,
   - ob Pat. für Behandlung geeignet ist.
   - ob das Lymphom auf die aktuell eingeleitete bzw. alternativ in Betracht kommende Salvagetherapie anspricht und damit eine Behandlung mit autologer SCT in Betracht kommt (sofern noch nicht autolog transplantiert)
   - ob eine positive Nutzen-Risiko-Relation besteht (BSG Vergütungsvoraussetzung, 08.10.2019, B 1 KR 4/19 R, RdNr.21)
   - ob Pat. angemessen aufgeklärt wurde (nach BSG Vergütungsvoraussetzung, wie oben, RdNr 32)
   - ……
3. Auf Grundlage der vorgelegten Unterlagen ist eine abschließende sozialmedizinische Empfehlung deshalb nicht möglich.
4. Da die/er Pat. an einem fortgeschrittenen Tumor erkrankt ist und eine zeitnahe Einleitung der Therapie geboten ist, empfehlen wir diese Frage(n) ggf. nachgelagert zu prüfen. Wir verweisen auf die Bestimmungen von § 39 Abs. 1 Satz 2 nach denen die Verantwortung für die primäre Prüfung der Erforderlichkeit der stationären Behandlung beim Krankhaus liegt und das Krankenhaus die rechtzeitige Einleitung einer als notwendig erachteten stationären Therapie gewährleisten muss.

Wichtige Punkte für nachgelagerte Prüfung bzw. auch für Vorabprüfung wenn GKV darauf besteht

1. Interdisziplinäre Tumorkonferenz
2. Therapeutische Alternativen
3. Eignung der/s Patientin/en
4. Aufklärung

Interdisziplinäre Tumorkonferenz

- **Geforderte Fachdisziplinen**
  - Innere Medizin, Hämatologie, Onkologie
    - Bei Pat. bis zu 17 Jahren pädiatrische Hämatologie und Onkologie
  - Strahlentherapie (neu: „sofern angezeigt“, nach Bewertung KC Onkologie bei Lymphomen immer angezeigt)
  - Pathologie (neu: „sofern angezeigt“, nach Bewertung KC Onkologie bei Lymphomen immer angezeigt)
  - Diagnostische Radiologie
- **Behandlungsempfehlungen *„sind nachvollziehbar zu begründen“***
- **Empfehlung KC Onkologie für Dokumentation:**
  - Datum der Beratungen
  - Liste der teilnehmenden Ärztinnen und Ärzte mit Angaben zur Facharztqualifikation
  - Anamnese mit Darstellung des Krankheitsverlaufs und der Behandlung
  - Angaben zur Eignung der/s Pat. für CAR-T
  - Auflistung und Bewertung der verfügbaren Therapiealternativen
  - Ggf. Begründung weshalb CAR-T im Vergleich zu anderen Therapiealternativen wie z. B. autologe oder allogene SCT bevorzugt empfohlen wird.

Argumente für Ablehnung von autologer SCT bei DLBCL

→ **Keine autologen peripheren Blutstammzellen gewinnbar**

- Plerixafor zugelassen für „poor mobilizer“
- Entnahme von Knochenmark
  - Nicht bei Lymphominfiltration des Knochenmarks

→ **Keine CR/PR nach 1. Salvagetherapie**

- Autologe SCT auch möglich, wenn CR/PR nach 2. Salvagetherapie
- Bei hoher Tumormasse Behandlungsergebnisse auch bei CAR-T ungünstig, so dass auch vor CAR-T CR/PR angestrebt werden sollte.
  - Bei erhöhtem LDH-Wert ungünstige Nutzen-Risiko-Relation für CAR-T

LDH als Prognoseparameter – Tisagenlecleucel bei DLBCL

„Real World Data“

Juliet Trial

Westin JR et al. Abstr. 4103, ASH 2019

Buecklein et al. Abstr. 1227, ASH 2020

Vergleich CAR-T vs. allogene SCT bei r-r DLBCL

- Dreger P et al., Abstract No. 333, DGHO 2020
  - Retrospektiver Vergleich, Uniklinik HD, Vorstellung Tumorboard
  - Empfehlung für Spendersuche für allo SCT 2004-2020, n=60
    - Davon 65% tatsächlich transplantiert
  - Empfehlung für CAR-T 2018-2020, n=60
    - Davon 73% tatsächlich CAR-T erhalten
  - Auswertung 12 Monate nach Zelltherapie (tatsächlich erhalten?!)

	CAR-T	Allogene SCT	p-Wert
TRM	3%	21%	0.04
Rezidivrate	59%	44%	0,12
PFS	39%	33%	0,97
Überleben	68%	54%	0,32

Fazit: CAR-T weniger TRM (Argument für CAR-T, was von interdisziplinärer TK genutzt werden kann), aber möglicherweise mehr Rezidive als allogene SCT, Überlebensraten vergleichbar, ohne direkt vergleichende Studien keine sichere Bewertung möglich!

Therapeutische Alternativen bei ALL

- Wenn noch keine allogene SCT: Allogene SCT nach Erreichen einer CR mit Blinatumumab oder Inotuzumab-Ozogamicin

- Wenn Rezidiv nach allogener SCT: Einzige gesichert kurative Therapieoption CAR-T
  - Altersgrenze von 25 Jahren nur schwer zu akzeptieren
  - Aktuell Kontakt von KC Onkologie mit Frau Gökbuget / GMALL für ein Konzept für ältere CAR-T-geeignete Pat.
  - Therapie bevorzugt in Studien (Heidelberg, Münster)
  - Ggf. ergänzt durch Empfehlung von Off-Label-Use an GKV

Eignung der Patientin oder des Patienten für CAR-T

- AZ sollte nicht zu stark eingeschränkt sein, z. B. nach ECOG 0 oder 1
- Keine hochgradig eingeschränkten Organfunktionen
- Keine nicht kontrollierten Infektionen
- Keine aktive Hepatitis B/C, keine HIV 1/2 Infektion
- Keine Schwangerschaft
- Sekundärer ZNS-Befall schließt CAR-T nicht aus, allerdings bislang keine Bewertung, ob dauerhafte Remissionen möglich
- Primäre ZNS-Lymphome nur in klinischen Studien
- **Bei erheblicher Abweichung von Ausschlusskriterien der Zulassungsstudie kann u. U. positive Nutzen-Risiko-Relation nicht mehr bestätigt werden**

(nach BSG Voraussetzung für Leistung der GKV; 08.10.2019, B 1 KR 4/19 R, RdNr.21)

Aufklärung

- Aufklärung über Art und Risiken der CAR-T-Behandlung
- Bewertung der *individuellen* Chancen und Risiken mit möglichst exakten Angaben zur persönlichen Prognose
- Aufklärung über therapeutischen Alternativen
- Hinweise auf mögliche Studienteilnahme, auch an anderen Kliniken
- Schriftliche Dokumentation der Aufklärung
- **Sachgerechte Aufklärung ist nach BSG vergütungsrelevant, insbesondere bei nicht gut gesicherter, eher experimenteller Indikation oder hohen Risiken der Therapie**

  (BSG 17.12.2013, B 1 KR 70/12 R, RdNr. 25 und 31; 08.10.2019, B 1 KR 4/19 R, RdNr.32; 19.03.2020, 1 KR 20/19 R, RdNr. 37/38)

Zusammenfassung

- Bei zulassungskonformer Anwendung auf Möglichkeit der nachgelagerten Prüfung verweisen
- Zentrale Punkte der Prüfung
  - Protokoll der interdisziplinären Tumorkonferenz
  - Abwägung therapeutischer Alternativen, insbesondere autologe oder allogene SCT
  - Eignung der Patientin oder des Patienten für CAR-T
  - Protokoll der Aufklärung

Brexucabtagen-Autoleucel, Tecartus®,

- KTE-X19, Brexucabtagen-Autoleucel, Tecartus®, zugelassen seit 14.12.2020
- Zugelassenes Anwendungsgebiet
  - Tecartus wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien, die einen Bruton-Tyrosinkinase-(BTK-)Inhibitor einschließen.
- Anforderungen zur Qualitätssicherung des G-BA für CAR-T gelten nicht, da Diagnosekode C83.1 nicht im Beschluss des G-BA vom 17.09.2020 enthalten
- Anforderung der RMP-Qualifikation gilt unabhängig davon, da im AMG verankert!
- Eignung im Einzelfall wie beim DLBCL zu bewerten
- KC Onkologie schlägt das ebenfalls für Hepatitis-B/-C und HIV vor
  - *Dazu die Fachinfo:*

    Es gibt keine Erfahrung mit der Herstellung von Tecartus für Patienten mit positiver Testung auf HIV-, aktive HBV- oder aktive HCV-Infektion. Daher ist das Nutzen-Risiko-Verhältnis bei dieser Patientengruppe bisher noch nicht bekannt.
  - BSG fordert positive Nutzen-Risiko-Relation (BSG 08.10.2019, B 1 KR 4/19 R, RdNr.21)
- Bei aktiver Hepatitis B/C oder HIV-Infektion wird Eignung der/s Pat. nicht bestätigt!

Zulassungsstudie zu KTE-X19 – ZUMA2 _ Angaben der Fachinfo

Kategorie	Alle Leukapheresierten (ITT) (N = 74)
Alter (Jahre)	
Median (min., max.)	65 (38, 79)
≥ 65	58 %
Männlich	84 %
Mediane Anzahl vorheriger Therapien (min., max.)	3 (1, 5)
Objektive Ansprechrate (ORR), n (%) [95 % KI]	**62 (84 %)** [73,4; 91,3]
CR n (%) [95 % KI]	44 (59 %) [47,4; 70,7]
PR n (%) [95 % KI]	18 (24 %) [15,1; 35,7]
Dauer des Ansprechens (DOR)[b]	
Median in Monaten [95 % KI]	NE [10,4; n.b.]
Spanne[c] in Monaten	0,0+; 35,0+
Anhaltendes Ansprechen, CR+PR, CR, n (%)[d]	32 (43 %), 30 (41 %)
Progressionsfreies Überleben	
Median (Monate) [95 % KI]	16,2 [9,9; n.b.]
Gesamtüberleben	
Median (Monate) [95 % KI]	NE [24,6; n.b.]
6-Monats-OS (%) [95 % KI]	83,6 [72,9; 90,3]
12-Monats-OS (%) [95 % KI]	76,6 [65,1; 84,8]
24-Monats-OS (%) [95 % KI]	66,5 [52,8; 77,1]
Mediane Nachbeobachtung in Monaten (min., max.)	16,8 (7,2; 37,6)

MDK ONKOLOGIE

Zusammenfassung für Tecartus

→ **Bewertung der Studiendaten**

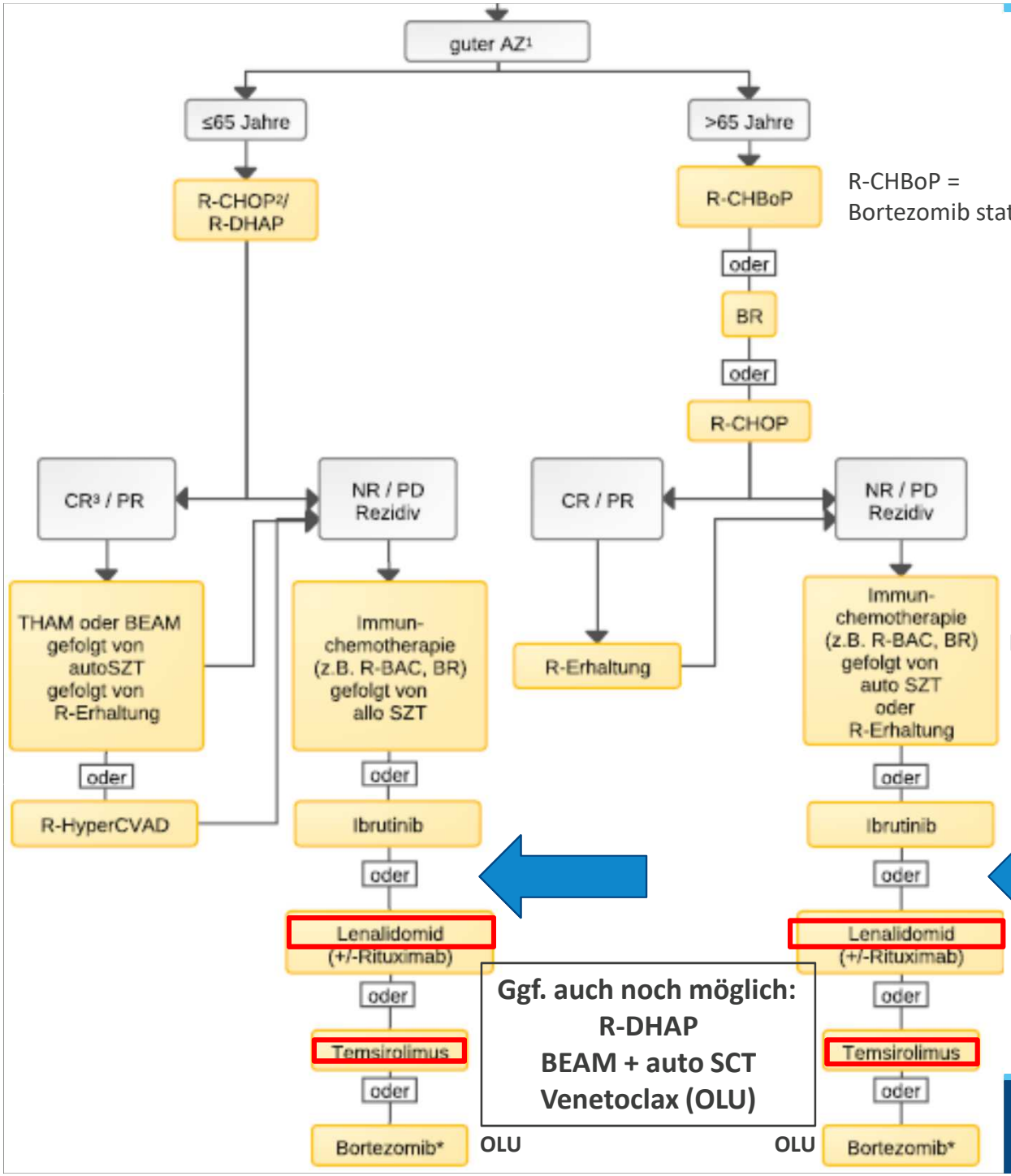
- Sehr hohe Remissionsraten
- Ein relevanter Anteil der Remissionen ist nicht dauerhaft
- Bei kurzer Nachbeobachtung kuratives Potenzial nicht annährend abzuschätzen
  - Deutlicher Unterschied zu CAR-T bei ALL oder DLBCL (ca. 60% bzw. 35% Langzeitremissionen > 3 Jahre)
- Nur selten letale Toxizität (nicht gezeigt)

→ **Fazit**

- Zusätzliche neue Therapieoption
- Stellenwert im Vergleich zu den anderen, auch palliativ wirksamen medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten nicht zu beurteilen
- Phase 3-Studien dringend notwendig als Grundlage für sozialmedizinische Beratung der GKV

DGHO-Leitlinie zum MZL

https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mantelzell-lymphom/@@guideline/html/index.html



R-CHBoP = Bortezomib statt Vincristin

R-BAC = R + Bendamustin + AraC

Ggf. auch noch möglich:
R-DHAP
BEAM + auto SCT
Venetoclax (OLU)

ab hier Tecartus zulassungskonform möglich

MDK KOMPETENZ-CENTRUM ONKOLOGIE

Vergleich der Kollektive - zugelassene Medikamente

	Tecartus	Lenalidomid Goy / Trneny	Temsirolimus
Alter Median	67 (38–79)	67 (43-83) / 68,5 (44-88)	68 (39–88)
Karnofsky ≥ 80% ECOG 0-1	100%	87% / 84%	85%
KM-Befall	ca. 63%	41% / 12%	46%
Anteil blastoid	25%	k. A. / k. A.	8%
vorherige Ther.	Median 3 (1-5)	Med. 4 (2-10) / 2 (1 (32%)-≥4)	Median 3,5 (2-7)
vorher CD20-AK	100%	k. A. / 92%	100%
vorher Bortez.	35%	100% / 12%	23%
vorher auto SCT	43%	29% / 18%	32%
PFS n. 2 J.	ca. 55%	ca. 10% / ca. 25%	ca. 15%
OS n. 2 J.	ca. 70%	ca. 30% / ca. 45%	ca. 25%

- Charakteristika der Kollektive geben keinen Anhalt für massive Verzerrung zugunsten von Tecartus
- Dennoch Verweis auf Temsirolimus oder Lenalidomid oder IC (erneute Chemotherapie)?

Temsirolimus: Hess G et al., J Clin Oncol 27:3822-3829, 2009
Tecartus: Wang M. et al., N Engl J Med 2020;382:1331-42
Lenalidomid: Goy A et al., J Clin Oncol 31:3688-3695, 2013,
Trney M et al., Lancet Oncol 2016, 17: 319-333 und Arcaini L et al., Br J Haematol 180: 224-235, 2018

Vergleich der Kollektive - Stammzelltransplantation

	Tecartus	Auto SCT	Allo SCT EBMT / Cook
Alter Median	67 (38–79)	58 (41 – 70)	57 (37-70) / 48 (31-67)
Karnofsky ≥ 80% ECOG 0-1	100%	96%	k. A. / k. A.
Anteil blastoid	25%	13%	k. A. / k. A.
vorherige Ther.	Median 3 (1-5)	Median 2 (1-6)	Med. 1(76%) (1-3) / Med.2 (1-6)
vorher auto SCT	43%	0%	100% /34%
PFS n. 2 J.	ca. 55%	ca. 40%	k. A. / ca. 40%
OS n. 2 J.	ca. 70%	ca. 60%	ca. 48% / ca. 55%

Tecartus: Wang M. et al., N Engl J Med 2020;382:1331-42
Autologe SCT: Cassaday RD et al., Biol Blood Marrow Transplant 19, (2013) 1393e1411
Allogene SCT: Dietrich S et al., Ann Oncol 25: 1053–1058, 2014
Cook G et al., Biol Blood Marrow Transplant 16: 1419-1427 (2010)

Empfehlungen DGHO-Leitlinie zum MCL 06/2017

Empfehlung zur Konsolidierungstherapie im Rezidiv

1. Wenn die autologe Transplantation nicht bereits in der Primärtherapie eingesetzt worden ist, sollte sie im ersten Rezidiv diskutiert werden.

2. Bei Rezidiv nach Hochdosistherapie kann bei jüngeren Patienten eine allogene Transplantation mit reduzierter Konditionierung diskutiert werden.

Alternativen zur Behandlung mit Tecartus beim r-r MCL
Positive Empfehlungen bei der MDK-Begutachtung

- Autologe SCT, wenn noch nicht durchgeführt, Pat. bis 65 Jahre und CR/PR nach Salvagetherapie
- Erneute Chemoimmuntherapie bei langen Remissionsdauern in 1. und 2. Linie
- Allogene SCT bei blastoider Variante und Alter bis 65 Jahre (Einschlusskriterium DSHNHL-R3-Studie)

In der Regel keine nach medizinischer Bewertung angemessen Alternativen trotz Zulassung bei Eignung für CAR-T

- Lenalidomid mono
- Temsirolimus mono
- Allogene SCT bei anderen MCL als blastoide Variante, da hohe Rate an NRM und Rezidiven

Copyright

→ © 2021 MDK Nordrhein
→ Bismarckstr. 43, 40210 Düsseldorf
→ Telefon: 0211/ 1382-0; Telefax: 0211/ 1382-189
→ http://www.mdk-nordrhein.de; E-Mail: post@mdk-nordrhein.de

→ Alle Rechte vorbehalten, insbesondere das Recht der Vervielfältigung und Verbreitung. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form (durch Fotokopie, Mikrofilm oder ein anderes Verfahren) ohne schriftliche Genehmigung des MDK Nordrhein reproduziert oder unter Verwendung elektronischer Systeme verarbeitet, vervielfältigt oder verbreitet werden.